

Jagoda Drąg, Anna Goździalska, Jerzy Jaśkiewicz

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego  
Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych

## KWASY TŁUSZCZOWE Z RODZINY OMEGA-3 W NEUROPSYCHIATRII

adres korespondencyjny:

Jagoda Drąg, Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego,  
Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych, ul. Gustawa Herlinga-Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków  
e-mail: [jdrag@afm.edu.pl](mailto:jdrag@afm.edu.pl)

**Streszczenie:** Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 stanowią niezbędny składnik fosfolipidów błon komórkowych tkanki mózgowej i włókien nerwowych, przez co mają wpływ na rozwój i funkcjonowanie mózgu, na proces widzenia, zdolności poznawcze oraz intelektualne. Ze względu na istotność pełnionych funkcji wielonienasycone kwasy tłuszczowe stały się przedmiotem badań i obserwacji w dziedzinie neuropsychiatrii, z uwzględnieniem zaburzeń rozwojowych, chorób o podłożu emocjonalnym i psychicznym oraz pogorszenia się zdolności poznawczych w procesie starzenia się organizmu. Liczne badania wykazały zaburzenia metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, wynikające najczęściej z ich niedoboru w takich stanach chorobowych, jak depresja, schizofrenia czy autyzm. Ponadto patogeneza demencji starczej, choroby Alzheimera oraz osłabienie funkcji poznawczych w procesie starzenia się została powiązana z niedoborami w diecie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Uważa się, że suplementacja kwasami tłuszczowymi z rodziny omega-3 jest zasadnicza zarówno w prewencji, jak i leczeniu chorób układu nerwowego.

**słowa kluczowe:** wielonienasycone kwasy tłuszczowe, rozwój mózgu, choroby psychiczne, starzenie się organizmu

## Wprowadzenie

Kwasy tłuszczowe są podstawowym składnikiem większości lipidów, nadając właściwości chemiczne i biologiczne strukturom komórkowym. Związki te pełnią rolę budulca błon fosfolipidowych, a utrzymanie prawidłowej budowy oraz przeprowadzenie regeneracji błon komórkowych wpływa na stan biologiczny i metaboliczny komórki. Kwasy tłuszczowe stanowią materiał energetyczny oraz regulują ekspresję genów odpowiedzialnych za metabolizm związków organicznych, a także wzrost i różnicowanie komórek. Regulują transport przez błonowy (kanały jonowe), modulują endo- i egzocytozę, wpływają na układ immunologiczny i hormonalny organizmu. Wymienione efekty działania są tkankowo-specyficzne i zależne od struktury kwasów tłuszczowych, a także od ich własnego metabolizmu w określonej tkance [1–5].

Ze względu na stopień nasycenia łańcucha węglowego, kwasy tłuszczowe dzieli się na nasycone (*saturated fatty acids* – SFA, SAT), jednonienasycone (*monounsaturated fatty acids* – MUFA) oraz wielonienasycone (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA). W puli wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA) wyróżnić można dwie rodziny: omega-3 oraz omega-6. Przedstawicielami są, odpowiednio, kwas  $\alpha$ -linolenowy ( *$\alpha$ -linolenic acid* – ALA) oraz kwas linolowy (*linoleic acid* – LA).

Oba egzogenne kwasy tłuszczowe stanowią niezbędny składnik diety, a dostarczone z pożywieniem stają się prekursorami w syntezie wielu różnorodnych związków. Kwasy ALA i LA współzawodniczą o kluczowy enzym w syntezie PUFA, jakim jest delta-6-desaturaza, który naturalnie większe powinowactwo wykazuje w stosunku do kwasu ALA niż LA. Takie uwarunkowanie ma wpływ na metabolizm PUFA, stąd istotny jest odpowiedni stosunek omega-6 i omega-3 w diecie, wynoszący 4 do 1, który warunkuje prawidłowe, aktywne i wydajne prowadzenie metabolizmu komórkowego. Ekspresja genu dla delta-6-desaturazy pozostaje pod kontrolą diety i hormonów. Do czynników zmniejszających aktywność enzymu delta-6-desaturazy należą alkohol, kofeina, palenie tytoniu, niedobory witamin lub minerałów (magnez, cynk, chrom, kwas foliowy), wysoki poziom cholesterolu, nasyconych oraz nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz testosteron. Indukcja bądź inhibicja ekspresji genu dla desaturazy wykorzystuje przede wszystkim miejsca regulatorowe w sekwencji promotora, stąd regulacja ekspresji odbywa się przede wszystkim przez czynniki transkrypcyjne, takie jak białko wiążące sekwencję odpowiedzi na sterole (*sterol regulatory element-binding proteins* – SREBP), receptor aktywowany przez proliferatory peroksisomalne (*peroxisome proliferator-activated receptors* – PPAR), oraz wątrobowy receptor X (*liver X receptor* – LXR) [4–7].

Metabolizm kwasów tłuszczowych rodziny omega-3 oraz omega-6 dostarcza związków aktywnych biologicznie. Produktami reakcji desaturacji są m.in. kwas arachidonowy (20:4n-6), kwas eikozapentaenowy (*eicosapentaeno-*

*ic acid* – EPA) oraz kwas dokozaheksaenowy (*docosahexaenoic acid* – DHA). Korzystny wpływ kwasu EPA to między innymi współzawodnictwo tego kwasu z kwasem arachidonowym (rodzina omega-6) jako składnika fosfolipidów błon komórkowych, zmniejszenie aktywności fosfolipazy A2, hamowanie uwalniania DHA z fosfolipidów oraz współzawodnictwo o przemianę katalizowaną przez cyklooksygenazę [6]. Efektem działania wymienionych uwarunkowań jest synteza eikozanoidów, które biorą udział w regulacji procesów takich, jak krążenie, filtracja nerkowa, transdukcja sygnału, krzepnięcie krwi, stan zapalny, stres oksydacyjny, transkrypcja genów oraz neurodegeneracja. Dwudziestowęglowe pochodne kwasu arachidonowego oraz EPA powstałe w reakcjach katalizowanych przez cyklooksygenazę (*cyclooxygenase* – COX), lipooksygenazę (*lipoxygenase* – LOX) oraz epoksygenazę, są prekursorami licznych związków o charakterze zarówno pro-, jak i przeciwzapalnym. W tej grupie związków wyróżnić można prostaglandyny, prostacykliny, tromboksany, leukotrieny, lipoksyny, kwas hydroksyeikozatetraenowy, kwas epoksyekozatetraenowy oraz dihydroeikozatetraenowy. Przyjmuje się, że pochodne kwasu arachidonowego – prostaglandyny i tromboksany serii 2 oraz leukotrieny serii 4, wywierają niekorzystny wpływ w procesie zapalnym poprzez nasilenie objawów stanu zapalnego, zwiększenie skurczu naczyń krwionośnych oraz stymulację agregacji trombocytów. Natomiast eikozanoidy powstałe z przemiany kwasu EPA formują pochodne serii 3 oraz 5, które wywierają działanie odwrotne, tj. przeciwzapalne, antyagregacyjne oraz wazodylatacyjne [8].

Lipoksyny są produktami metabolizmu kwasów hydroperoksyekozatetraenowego (*hydroperoxyeicosatetraenoic acid* – HPETE) i hydroksyeikozatetraenowego (*hydroxyeicosatetraenoic acid* – HETE), pochodzących z utlenienia kwasu arachidonowego. Lipoksyny selektywnie regulują działanie neutrofilii i monocytów, przez co hamująco wpływają na wystąpienie obrzęku, bólu i zapalenia [8].

Kwas epoksyekozatetraenowy (*epoxyeicosatrienoic acid* – EET) jest metabolitem kwasu arachidonowego z przemian katalizowanych przez epoksygenazę. Działanie tego kwasu to przede wszystkim opóźnienie aktywacji komórek śródbłonna i adhezji leukocytów, zahamowanie hemostazy i ochronny wpływ na procesy niedokrwienne. Produkowany w mózgu przez astrocyty i śródbłonek, kontroluje krążenie mózgowe. Ponadto wpływa na metabolizm węglowodanów i lipidów poprzez wpływ na sekrecję i działanie insuliny [8,9].

Z przemiany kwasu DHA działaniem lipooksygenazy powstaje neuroprotektyna D1, o potwierdzonym korzystnym działaniu na liczne zaburzenia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego i w siatkówce. Aktywność neuroprotektyny zwiększa się w czasie niedotlenienia tkanek oraz w czasie stresu oksydacyjnego, działa przeciwapoptotycznie i hamuje cyklooksygenazę, blokując powstawanie prozapalnych prostaglandyn. Z przekształcenia DHA pod wpływem lipooksygenazy powstaje marezyna aktywowana przez makrofagi w miejscu zmienionym

chorobowo, a sam udział marezyny to ograniczenie gromadzenia się leukocytów jednojądrzastych. Resolwiny, pochodne kwasu DHA i EPA, wykazują działanie przeciwzapalne hamując migrację neutrofilów do miejsca stanu zapalnego [9].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe z rodziny omega-3 stanowią niezbędny oraz dominujący składnik fosfolipidów błon komórkowych tkanki mózgowej i włókien nerwowych, przez co mają wpływ na rozwój i funkcjonowanie mózgu, przede wszystkim na procesy widzenia, zdolności poznawcze oraz intelektualne. Kwasy tłuszczowe omega-3 biorą udział w dojrzewaniu i migracji neuronów, tworzeniu kolców dendrytycznych w synaptogenezie. Dla prawidłowego funkcjonowania mózgu i licznych zmysłów ważne jest utrzymanie płynności błon biologicznych, co wiąże się z procesami neurotransmisji i ma wpływ na lokalizację receptora i zdolność łączenia z ligandem [10].

Skład lipidowy mózgu człowieka jest znacząco odmienny od innych tkanek. 60% mózgu to lipidy. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe stanowią 20% suchej masy mózgu oraz 30% wszystkich kwasów tłuszczowych w układzie nerwowym [11]. 20% suchej masy mózgu to fosfolipidy, spośród których najwięcej jest fosfatydyloetanolaminy oraz fofastydylocholiny. Dominującymi kwasami tłuszczowymi w tych grupach są kwas nasycony stearynowy oraz długołańcuchowe nienasycone kwasy, takie jak DHA, ARA oraz kwas adrenowy. W obu grupach fosfolipidów stwierdzono znacząco wyższy odsetek wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w porównaniu do omega-6. W przeciwieństwie do większości tkanek, w mózgu mało jest kwasu linolowego oraz triacylogliceroli. Skład lipidowy mózgu zmienia się z wiekiem, największe zmiany stężeń kwasów DHA, ARA oraz adrenowego zachodzą od 3 trymestru ciąży do 4 roku życia, potem skład lipidowy mózgu stabilizuje się i pozostaje niezmienny [12].

Niedobór w diecie kwasów omega-3 wiąże się z utratą kwasu DHA oraz wzrostem aktywności wielonienasyconych kwasów tłuszczowych rodziny omega-6 w mózgu, co może być przyczyną zaburzeń neurogenezy oraz modyfikacji aktywności białek, kanałów jonowych, sygnałów transdukcji, ekspresji genów, ostatecznie upośledzając zdolności poznawcze, behawioralne oraz procesy uczenia się [12]. W ostatnich latach przeprowadzono liczne badania nad skutecznością i efektywnością suplementowania tymi kwasami, co wydaje się słuszne, gdyż w wielu chorobach neuropsychiatrycznych i somatycznych obserwuje się obniżoną zawartość tych kwasów w błonie erytrocytów czy osoczu, ponadto zaburzenie stosunku PUFA omega-6 do omega-3 jest odpowiedzialne za patogenezę takich chorób, jak choroba niedokrwienna serca, nowotwory, choroby zapalne, autoimmunologiczne oraz zaburzenia neurologiczne i psychiatryczne.

## Depresja

Zachorowalność na depresję w ostatnich latach znacznie wzrosła. Badania epidemiologiczne wskazują, że za ten stan jest odpowiedzialna zmiana diety, a przede

wszystkim zaburzenie prawidłowego stosunku wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3. Na potwierdzenie tych zależności wskazuje fakt, że przodkowie człowieka współczesnego przy zachowaniu optymalnego stosunku wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-6 do omega-3 w diecie, znacząco rzadziej zapadali na choroby o podłożu psychicznym. Zarówno dane epidemiologiczne, jak i wyniki badań neurobiologicznych potwierdzają zależność niedoboru kwasów rodziny omega-3 z depresją. Rezultaty badań klinicznych wskazują, że dodanie kwasów tłuszczowych do standardowego leczenia przeciwdepresyjnego zwiększa skuteczność leczenia depresji. Niektóre badania stwierdzają również pozytywne terapeutyczne działanie suplementów jako monoterapii w depresji poporodowej.

Wyniki przekrojowej analizy przeprowadzonej przez J.R. Hibbelna jednoznacznie wskazały na odwrotną zależność pomiędzy spożywaniem ryb morskich a występowaniem depresji. Badania przeprowadzono wśród 35000 mieszkańców trzynastu krajów. Zależność taka dotyczyła również częstości występowania depresji poporodowej a poziomem DHA w mleku matki [6,10,13]. Szeroko prowadzone badania (epidemiologiczne i kliniczne) wskazują, że w porównaniu z osobami zdrowymi, u chorych z depresją stwierdza się obniżony poziom kwasów omega-3 oraz/lub wysoki stosunek kwasów omega-6 do omega-3 w osoczu oraz/lub w błonie erytrocytów oraz/lub w tkance tłuszczowej, a także stopień objawów jest zależny od poziomu kwasów omega-3 w badanych tkankach [6,10,14–16]. Skład fosfolipidowy błon erytrocytów odzwierciedla ten obecny w błonach neuronalnych, stąd może posłużyć jako wskaźnik składu fosfolipidów mózgu. Ponadto wykazano, że suplementacja kwasami omega-3 u zdrowych osobników znacząco wpływa na wyższy poziom wigoru oraz obniżenie stanów takich, jak lęk, gniew, zmęczenie, depresja i zakłopotanie [13,17–19]. Prowadzone badania u chorych z chorobą afektywną jedno- i dwubiegunową wykazały istotny korzystny wpływ suplementacji na stan psychiczny chorych [20,21]. Metaanalizy wykonane na przełomie ostatnich lat wykazały, że suplementacja kwasami omega-3 lub wzbogacenie diety w ryby ma korzystny wpływ na nastrój u osób z epizodami depresji w porównaniu z osobami zdrowymi, u których takiej zależności nie wykazano [22–24]. W 2012 roku przeprowadzona analiza potwierdziła wnioski wcześniejszych badań, jednakże różnica była stosunkowo niewielka [25]. Zdaniem niektórych autorów, uzyskane dane uniemożliwiają rekomendację suplementowania kwasami omega-3 u chorych z depresją, ale podkreślają jednocześnie niekompletność i odmienność prowadzonych badań w zakresie liczby uczestników, czasu trwania suplementacji, rodzaju i dawek podawanych suplementów oraz sugerują dalsze prowadzenie dobrze skonstruowanych metodycznie badań. Kolejne badania weryfikowały zasadność podawania albo DHA, albo EPA w stanach depresyjnych. Wyniki wskazywały na większą skuteczność preparatów zawierających więcej niż 60% kwasu EPA w porównaniu do preparatów o mniejszej jego zawartości. Wyniki były obiecujące, a badacze wskazują na zasadność dalszego prowadzenia badań. Uzyskane w przeprowadzonych analizach wyniki

wykazały większe znaczenie EPA niż DHA w leczeniu zaburzeń afektywnych, co powinno zostać uwzględnione w planowaniu kolejnych analiz [26]. Rezultaty metaanalizy przeprowadzonej w 2012 roku w Melbourne wskazują na skuteczność podawania kwasów omega-3 w leczeniu epizodów depresji w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, ale brak jest takich efektów dla terapii epizodu maniakalnego [27]. Z badań prowadzonych w Polsce, polegających na suplementacji kwasami omega-3 dołączonymi do klasycznej terapii przeciwdepresyjnej, uzyskano znaczące zmniejszenie nasilenia objawów depresji lekoopornej przy suplementacji dużymi dawkami EPA i DHA [28].

Mechanizm działania kwasów PUFA omega-3 na ośrodkowy układ nerwowy nadal pozostaje w sferze hipotez, znając jednak właściwości tych związków, można wyróżnić kilka możliwych szlaków metabolicznych. Płynność błon komórkowych i związana z tym procesem transdukcja sygnału jest uwarunkowana obecnością nienasyconych kwasów tłuszczowych. Niedobory kwasów omega-3 są kompensowane przez nasycone, jednonienasycone oraz wielonienasycone (z rodziny omega-6) kwasy tłuszczowe i mogą wiązać się z zaburzeniami stabilności błony komórkowej w neuronach oraz przekąźnictwa serotoniny, noradrenaliny i dopaminy, jak również przekąźnictwa wewnątrzkomórkowego związanego z wtórnymi przekąźnikami, takimi jak cykliczny adenozyńmonofosforan (*cyclic adenosine monophosphate* – cAMP) i fosfatydyloinozytol [6,10,17]. Kwasy tłuszczowe EPA i DHA wpływają hamująco na aktywność kinazy białkowej C, która reguluje transmisję sygnału pre- i postsynaptyczną, uwalnianie neuroprzekąźników, funkcjonowanie receptorów, kanałów jonowych, pobudliwość neuronalną oraz ekspresję genów. Rola kwasów tłuszczowych omega-3 jest wiązana z tzw. makrofagową (immunologiczną) teorią depresji. Deficyt kwasów omega-3 powoduje zwiększoną produkcję prozapalnych cytokin i eikozanoidów, pochodnych kwasu arachidonowego. Suplementacja kwasem EPA, który współzawodniczy o cyklooksygenazę prowadzi do powstania przeciwzapalnych eikozanoidów. Ponadto kwasy EPA i DHA hamują sekrecję licznych prozapalnych cytokin. Działanie przeciwdepresyjne kwasów omega-3 to również wpływ na proces neurogenezy [10,29].

Od wielu lat prowadzone są badania nad wpływem suplementów na poprawę nastroju oraz jako uzupełnienie podstawowej terapii przeciwdepresyjnej. Wystosowanie oficjalnej rekomendacji utrudniają jednak badania, odmienne co do dawki i postaci suplementu, czasu podawania, liczebności uczestników czy zastosowania placebo, prowadzące do uzyskania sprzecznych danych o wpływie kwasów tłuszczowych omega-3 w zaburzeniach depresyjnych. Nie ma wątpliwości co do istotności kwasów tłuszczowych dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego, ale nadal wiele kwestii pozostaje hipotetycznych. Pomimo tych ograniczeń, ośrodki prowadzące badania uzyskały korzystny efekt podawania kwasów tłuszczowych omega-3 i rekomendują ich włączenie do terapii. Dodatkowym argumentem, wskazują badacze, jest bezpieczeństwo oraz brak efektów niepożądanych.



## Schizofrenia

Wyniki badań wskazujące na korzystny wpływ kwasów omega-3 na funkcje psychiczne oraz zmniejszoną ich zawartość w diecie u chorych na schizofrenię, skłoniły badaczy do podjęcia próby leczenia wspomagającego tymi związkami [17,30]. Schizofrenicy, którzy spożywali dużą ilość ryb morskich rzadziej mieli ostre napady. Badania kliniczne z podwójną ślepą próbą, polegające na trzymiesięcznej suplementacji kwasami EPA, DHA lub placebo przy podstawowej terapii lekami psychotycznymi wskazały na korzystny wpływ suplementacji, ale tylko w przypadku podawania EPA w dużych dawkach, jako środka zwiększającego skuteczność leczenia kłozapiną. Kolejne badanie wykazało, że wprowadzenie leczenia wspomagającego w postaci estru etylowego EPA poprawiał stan pacjentów, jednak po 12 tygodniu efekt zanikał. Monoterapia kwasami EPA u schizofreników zakończyła się niepowodzeniem, ponieważ w trakcie trwania leczenia konieczne było włączenie leczenia przeciwpsychotycznego. Badania wskazują, że kwasy tłuszczowe mają korzystny wpływ na prewencję schizofrenii oraz przy pierwszym epizodzie choroby, natomiast w przewlekłej postaci schizofrenii suplementacja nie daje już tak jednoznacznej poprawy [31].

Pomimo przesłanek o poprawie stanu chorego oraz faktu, że możliwość zmniejszenia dawek leków antypsychotycznych jest obiecująca przy zastosowaniu suplementacji kwasami omega-3, to pozostaje w sferze metod eksperymentalnych leczenia schizofrenii. Przeprowadzone zostały również badania, które nie potwierdziły uzyskanych wcześniej wyników. Pomimo braku jednoznacznych danych o działaniu kwasów omega-3 w grupie schizofreników, u których duży odsetek stanowią osoby otyłe, palące tytoń oraz z zaburzeniami metabolicznymi, uzasadnione jest wprowadzenie suplementacji ze względu na potwierdzone protekcyjne działanie na serce, profil lipidowy, ciśnienie oraz procesy krzepnięcia. Ponadto należy rozważyć suplementację kwasami omega-3 u osób o zwiększonym ryzyku rozwoju psychozy, co sugerują eksperci z Międzynarodowego Stowarzyszenia Wczesnej Psychozy, wskazując na potencjalną przewagę korzyści takiej terapii nad związanym z nią ryzykiem. Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 u schizofreników jest powiązany z rolą kwasu DHA jako liganda dla receptora retinowego i wpływu na ekspresję genów oraz modulację przekazywania serotonergicznego oraz dopaminergicznego [29,32–35]. Dla potwierdzenia tych przypuszczeń konieczne jest jednak prowadzenie dalszych badań.

## ADHD

Dotychczas opublikowano wyniki kilku badań klinicznych, które oceniały skuteczność wielonienasyconych kwasów tłuszczowych rodziny omega-3 i omega-6 u dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD).

W kilku badaniach wykazano, że metabolizm i zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych u dzieci z ADHD różni się istotnie w porównaniu z dziećmi zdrowymi. W grupie dzieci z ADHD występowały istotnie niższe stężenia PUFA (głównie rodziny omega-3) w osoczu i błonach komórkowych erytrocytów, a także podwyższony stosunek omega-6 do omega-3 w porównaniu z grupami kontrolnymi. Wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie nasilenia objawów ADHD w porównaniu z placebo w badaniach, w których podawano różne kombinacje PUFA omega-3 i omega-6. Potwierdzono związek pomiędzy suplementacją a składem kwasów tłuszczowych we frakcji fosfolipidów u chorych w porównaniu z grupą kontrolną. Znaczący wzrost EPA, DHA oraz spadek kwasów tłuszczowych omega-6 oraz obniżenie stosunku omega-6 do omega-3 wpłynął korzystnie na równowagę kwasów tłuszczowych fosfolipidów osoczowych, co miało odzwierciedlenie w uzyskanych dobrych efektach terapii. W badaniach stosowano różne dawki i różne proporcje PUFA. Różne były kryteria kwalifikacji dzieci do badanych grup, liczebność grup, czas suplementacji i mierniki służące do oceny efektów suplementacji [5,36]. Uzyskane wyniki są obiecujące, jednak wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

### **Demencja starcza i choroba Alzheimera**

Nadmiar wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny omega-6, niedobór wielonienasyconych kwasów tłuszczowych z rodziny omega-3, zaburzony stosunek omega-6 do omega-3, są przyczynami zmian w mikrokrążeniu, przewlekłego stanu zapalnego, zwiększonej agregacji trombocytów i zaburzeń w śródbłonku. Takie zmiany prowadzą do rozwoju choroby otępiennej. W pośmiertnych badaniach w mózgu u chorych na Alzheimera stwierdzono wysoką zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych oraz niską zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, przede wszystkim DHA, sięgającą nawet dwukrotnie niższych stężeń niż u osób zdrowych. Uzyskane wyniki pozwoliły na wprowadzenie wskaźnika ryzyka zaburzeń poznawczych w tym demencji i choroby Alzheimera poprzez pomiar stężenia kwasów tłuszczowych omega-3 w osoczu.

Pierwsze przesłanki o korzystnym wpływie suplementacji kwasami PUFA omega-3 u chorych na Alzheimera na poprawę jakości życia pokazał Yehuda w 1996 roku. Chorzy otrzymywali miksturę kwasów  $\alpha$ -linolenowego i linolowego, a efekt mierzono w testach nastroju, apetytu, orientacji przestrzennej, zdolności współpracy, jakości snu, krótko- i długotrwałej pamięci. Kolejne badania pokazały obniżenie ryzyka wystąpienia demencji przy zwiększonej podaży ryb w diecie. Badania wykazały, że spośród rodziny kwasów omega-3, to DHA może mieć pożądane skutki w chorobie Alzheimera. Według Lukiw et al., suplementacja DHA zmniejsza produkcję i odkładanie się amyloidu- $\beta$ , zwiększa się produkcja neuroprotektyny NPD1, działającej ochronnie na układ nerwowy poprzez mechanizmy antyapoptotyczne i neuroprotektcyjne [11,37]. Ponadto DHA ogra-



nicza fosforylację białka tau, kluczowego patomorfologicznego markera choroby Alzheimera, wpływa na płynność błon komórkowych a tym samym na neuroprzeżywalność [29].

Z niewielu danych można wyciągnąć wstępne wnioski, że suplementacja ma sens u chorych we wczesnych stadiach otępienia, gdy występują łagodne zaburzenia poznawcze. Przeprowadzona analiza dostępnych wyników badań epidemiologicznych oraz klinicznych przedstawiona przez zespół Dacksa pokazuje wyniki wskazujące na korzystny efekt działania, jak również dowodzące braku wpływu suplementacji kwasami omega-3 na poprawę stanu zdrowia u chorych z otępieniem [38]. Dostępne dowody nie wskazują jednoznacznie, że suplementacja kwasami omega-3 chroni przed rozwojem zaburzeń poznawczych i demencji. Niezgoda, tłumaczą autorzy, wynika z odmiennie metodycznie prowadzonych badań. Suplementowane kwasy albo miały postać wzbogaconej w ryby diety, albo stosowano mieszanki o różnym składzie kwasów tłuszczowych, z dodatkami choline, selenu, witaminy E czy witaminy C. Wpływ na wyniki miał również polimorfizm ApoE, którego jeden z spośród trzech wariantów zwiększa ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera. Ponadto standardowe wymagania, jak długość trwania suplementacji, odpowiednio liczebne grupy, użyte placebo oraz grupy kontrolne miały wpływ na uzyskane dane. Prowadzone badania kliniczne (The MAPT, The EPOCH, The VITAL) w niedługim czasie po uzyskaniu kompletu wyników, przybliżą prawdopodobieństwo twierdzenia, że suplementacja kwasami omega-3 ma korzystny wpływ na prewencję oraz leczenie demencji, w tym u chorych na Alzheimera [29,38,39].

## Autyzm

Obecnie nadal brakuje wiarygodnych dowodów naukowych, aby ustalić, czy wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 są bezpieczne i skuteczne dla chorych ze spektrum zaburzeń autystycznych (ASD). Terapia autyzmu opiera się na medycynie klasycznej oraz alternatywnej. Nie ma dowodów gwarantujących skuteczność klasycznej terapii i coraz więcej opiekunów chorych wprowadza naturalne suplementy, dlatego ok. 30% dzieci z autyzmem jest suplementowanych kwasami omega-3 [40]. Mechanizm działania w przypadku chorych z autyzmem nie jest wyjaśniony. Kwasy EPA i DHA mają pozytywny wpływ na liczne mechanizmy zarówno w prawidłowym rozwoju mózgu, jak i w dysfunkcjach tego narządu, co stało się argumentem przemawiającym za ich suplementacją w celu złagodzenia objawów u chorych.

Opublikowane wyniki nielicznych badań wykazały znacząco niski poziom kwasów omega-3, głównie DHA oraz niską całkowitą ilość PUFA u dzieci z autyzmem w porównaniu z dziećmi zdrowymi [41–43]. Zespół badaczy pod kierownictwem Benta w 2009 roku przeprowadził analizę danych z kilku badań klinicznych nad suplementacją kwasów omega-3 u dzieci z autyzmem. 143 artykuły

z kilku baz naukowych pozwoliły na wyłonienie tylko 6 badań, które spełniały wszystkie kryteria pozwalające na ocenę założonego celu. Uzyskano jednak zbyt małą ilość danych, niepozwalającą na jednoznaczne stwierdzenie o bezpieczeństwie i skuteczności suplementacji kwasami omega-3. W badaniach stosowano różne dawki i różne proporcje PUFA. Różne były kryteria kwalifikacji dzieci do badanych grup, liczebność grup, czas suplementacji i mierniki służące do oceny efektów suplementacji [44]. Brak jasnych wniosków wymaga przeprowadzenia dobrze metodycznie zaplanowanych badań.

## Podsumowanie

Liczne badania wykazały zaburzenia metabolizmu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, wynikające najczęściej z ich niedoboru, w takich stanach chorobowych jak depresja, schizofrenia czy autyzm. Ponadto patogeneza demencji starczej, choroby Alzheimera oraz osłabienie funkcji poznawczych w procesie starzenia się, w świetle przeprowadzonych badań powiązana została z niedoborami w diecie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Niestety, niewielka liczba dobrze metodycznie przeprowadzonych badań klinicznych nie pozwala na wyciągnięcie wiążących wniosków dotyczących suplementacji wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi z rodziny omega-3 w omawianych jednostkach chorobowych. Istnieje konieczność prowadzenia dalszych badań nad wpływem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w terapii zaburzeń psychicznych.

Nadal niewyjaśniony pozostaje mechanizm działania tych kwasów, zakres dawek terapeutycznych, czas podawania suplementów. Pomimo tych niewiadomych badacze wskazują na istotność suplementacji, ze względu na niedobory w diecie tych związków oraz potwierdzony korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, układ odpornościowy czy zaburzenia metaboliczne. Ponadto bezpieczeństwo, dobra tolerancja oraz brak działań niepożądanych przemawiają za celowością suplementacji kwasami omega-3 w leczeniu wspomnianych schorzeń.

## Bibliografia

1. Calder PC. *Polyunsaturated fatty acids and inflammation*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2006; 75: 197–202.
2. Das UN. *Biological significance of essential fatty acids*. J Assoc Physicians India. 2006; 54: 309–319.
3. Das UN. *Essential fatty acids and acquired immunodeficiency syndrome*. Med Sci Monit. 2006; 11: 206–211.
4. Sul HS, Smith S. *Fatty acid synthesis in eukaryotes*. [w:] Vance DE, Vance JE (Eds) *Biochemistry of Lipids Lipoproteins and Membranes*. (5th Edn) Elsevier, 2008; 155–190.

5. Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M et al. *Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children*. Eur J Pediatr. 2010;169: 149–164.
6. Krawczyk K, Rybakowski J. *Zastosowanie kwasów tłuszczowych omega-3 w leczeniu depresji*. Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii. 2007; 2: 101–107.
7. Jazurek M, Dobrzyń P, Dobrzyń A. *Regulation of gene expression by long-chain fatty acids*. Postepy Biochem. 2008; 54 (3): 242–250.
8. Farooqui AA. *Lipid mediators and their metabolism in the brain*. Springer, New York 2011.
9. Nowak JZ. *Przeciwpalne „prowygaszeniowe” pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6*. Postępy Hig Med Dosw. 2010; 64: 115–132.
10. Pawelczyk T, Kotlicka-Antczak M, Dietrich-Muszalska A et al. *Rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 w etiopatogenezie i leczeniu zaburzeń psychicznych*. Psychiatr Psychol Klin. 2010; 10 (4): 288–297.
11. Yehuda S, Rabinovitz S, Carasso RL et al. *The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging of neuronal membrane*. Neurobiol Ageing. 2002; 23: 843–853.
12. Innis SM. *The developing brain and dietary omega-3 fatty acids*. [w:] V.R. Preedy et al. (red.). *Handbook of behavior, food and nutrition*. Springer, New York 2011; 2069–2087.
13. Wilczyńska A. *Kwasy tłuszczowe w leczeniu i zapobieganiu depresji*. Psychiatria Polska. 2013; XLVII: 657–666.
14. Maes M, Christophe A, Delanghe J et al. *Lowered omega-3 polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and cholesteryl esters of depressed patients*. Psychiatry Res. 1999; 85: 275–291.
15. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A et al. *Plasma fatty acid composition and depression are associated in the elderly: the Rotterdam Study*. Am J Clin Nutr. 2003; 78: 40–46.
16. Mamalakis G, Tornaritis M, Kafatos A. *Depression and adipose essential polyunsaturated fatty acids*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2002; 67: 311–318.
17. Knefel K, Hese RT. *Kwasy omega-3 a zaburzenia depresyjne, lękowe i schizofrenia*. Psychiatria w Praktyce Klinicznej. 2009; 23: 140–145.
18. Fontani G, Corradeshi F, Felici A et al. *Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects*. Eur J Clin Invest. 2005; 35: 691–699.
19. Kokoszka A. *Szansa na poprawę skuteczności leczenia schizofrenii i depresji? Przegląd wyników badań suplementacji omega-3 wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi*. Przewodnik Lekarza. 2007; 9: 20–26.
20. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP et al. *Omega-3 fatty acids in bipolar disorder – a preliminary double-blind, placebo-controlled trial*. Arch Gen Psychiatry. 1999; 56: 407–412.
21. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. *Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder*. Am J Psychiatry. 2002; 159: 477–479.

22. Appleton KM, Hayward RC, Gunnell D et al. *Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials*. Am J Clin Nutr. 2007; 85 (6): 1665–1666.
23. Osher Y, Belmaker RH. *Omega-3 fatty acids in depression: a review of three studies*. CNS Neurosci Ther. 2009; 15 (2): 128–133.
24. Lin PY, Su KP. *A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids*. J Clin Psychiatry. 2007; 68 (7): 1056–1061.
25. Bloch MH, Hannestad J. *Omega-3 fatty acids for the treatment of depression: systematic review and meta-analysis*. Mol Psychiatry. 2012; 17 (12): 1272–1282.
26. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL et al. *Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression*. J Clin Psychiatry. 2011; 72 (12): 1577–1584.
27. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. *Omega-3 for bipolar disorder: a meta-analyses of use in mania and bipolar depression*. J Clin Psychiatry. 2012; 73 (1): 81–86.
28. Krawczyk K, Rybakowski J. *Potencjalizacja leków przeciwdepresyjnych kwasami tłuszczowymi omega-3 w depresji lekoodpornej*. Psychiatr Pol. 2012; 46 (4): 585–598.
29. Bourre JM. *Diet, brain lipids, and brain functions: polyunsaturated fatty acids, Mainly omega-3 fatty acids* [w:] Lajtha A, Tettamanti G, Goracci G (red.). *Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology: neural lipids*, Springer US 2010; 409–441.
30. Berger GE, Smesny S, Amminger GP. *Bioactive lipids in schizophrenia*. Int Rev Psychiatry. 2006; 18: 85–98.
31. Peet M. *Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of schizophrenia*. Isr J Psychiatry Relat Sci 2008; 45: 19–25.
32. Yao JK, Magan S, Sonel AF et al. *Effects of omega-3 fatty acid on platelet serotonin responsivity in patients with schizophrenia*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004; 71: 171–176.
33. Emsley R, Myburgh C, Oosthuizen P et al. *Randomized, placebo-controlled study of ethyl-eicosapentaenoic acid as supplemental treatment in schizophrenia*. Am J Psychiatry 2002; 159: 1596–1598.
34. du Bois TM, Deng C, Huang XF. *Membrane phospholipid composition, alterations in neurotransmitter systems and schizophrenia*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005; 29: 878–888.
35. Politi P, Cena H, Emanuele E. *Dietary supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids in autism* [w:] Preedy VR et al. (red.). *Handbook of behavior, food and nutrition*, Springer New York 2011; 1787–1796.
36. Johnson M, Månsson JE, Ostlund S, et al. *Fatty acids in ADHD: plasma profiles in a placebo-controlled study of omega 3/6 fatty acids in children and adolescents*. Atten Defic Hyperact Disord. 2012; 4 (4): 199–204.
37. Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL et al. *A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease*. J Clin Invest. 2005; 115: 2774–2783.
38. Dacks PA, Shineman DW, Fillit HM. *Current evidence for the clinical use of long-chain polyunsaturated n-3 fatty acids to prevent age-related cognitive decline*

- and Alzheimer's disease*. The Journal of Nutrition, Health & Aging. 2013; 17: 240–251.
39. Sukhanov AV. *Polyunsaturated fatty acids in the prevention of Alzheimer's disease: a literature review*. Advances in Gerontology. 2012; 2: 340–344.
  40. Green VA, Pituch KA, Itchon J et al. *Internet survey of treatments used by parents of children with autism*. Research in Developmental Disabilities 2006; 27: 70–84.
  41. Bell JG, MacKinlay EE, Dick JR et al. *Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders*. Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids 2004; 71: 201–204.
  42. Meguid NA, Atta HM, Gouda AS et al. *Role of polyunsaturated fatty acids in the management of Egyptian children with autism*. Clin Biochem. 2008; 41 (13): 1044–1048.
  43. Vancassel S, Durand G, Barthelemy C et al. *Plasma fatty acid levels in autistic children*. Prostaglandins. Leukot Essent Fatty Acids. 2001; 65: 1–7.
  44. Bent S, Bertoglio K, Hendren RL. *Omega-3 fatty acids for autistic spectrum disorder: a systematic review* J Autism Dev Disord. 2009; 39 (8): 1145–1154.

### **Omega-3 fatty acids and neuropsychiatric disorders**

**Abstract:** Omega-3 polyunsaturated fatty acids are essential component of the membrane phospholipids of brain tissue and nerve fibers and they can affect the development and functioning of the brain, especially in sight process, cognitive and intellectual abilities. Due to the importance of their functions, polyunsaturated fatty acids have been the subject of numerous studies and observations in the field of neuropsychiatry including the developmental disorders, emotional and mental disorders, decreased cognitive abilities associated with the aging.

Several studies have found abnormal metabolism of polyunsaturated fatty acids, mostly due to their deficiency in diseases such as depression, schizophrenia and autism. In addition, the pathogenesis of dementia, Alzheimer's disease and cognitive decline in the aging was associated with deficiencies in dietary polyunsaturated fatty acids. It is believed that supplementation with the fatty acids omega-3 family is essential in the prevention and treatment of the nervous system diseases.

**Key words:** polyunsaturated fatty acids, brain development, mental illness, aging